

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 852**

51 Int. Cl.:

**C07J 7/00** (2006.01)

**A61K 31/568** (2006.01)

**A61K 31/5685** (2006.01)

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/10** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**C07J 1/00** (2006.01)

**C07J 41/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2007 E 14154304 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2792681**

54 Título: **El uso de esteroides de pregnano y androstano para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del SNC**

30 Prioridad:

**21.11.2006 US 860658 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**04.04.2017**

73 Titular/es:

**UMECRINE AB (100.0%)  
c/o Torbjörn Bäckström Sofiehemsvägen 73 A  
907 38 Umeå, SE**

72 Inventor/es:

**BÄCKSTRÖM, TORBJÖRN y  
RAGAGNIN, GIANNA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 607 852 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

El uso de esteroides de pregnano y androstano para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del SNC

5 Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a compuestos esteroideos novedosos que actúan sobre el complejo del receptor del ácido gamma-aminobutírico-ionóforo de cloruro (GABA<sub>A</sub>-R), y que pueden usarse en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC) relacionados con GABA y esteroides de GABA y/o inducidos por esteroides.

Antecedente de la invención

15 Los metabolitos de progesterona, desoxicorticosterona, testosterona, androstenodiona, cortisona y cortisol conocidos como androstanolonas y pregnanolonas han sido el objeto de diversos estudios, que han elucidado al menos parcialmente su función en el sistema de señalización neurológica en mamíferos. La nomenclatura difiere en el campo y, por tanto, se usará la nomenclatura de la IUPAC a lo largo de la presente solicitud. Todos los esteroides que inducen síntomas y trastornos del SNC de interés en la presente solicitud comparten como una característica común que comprenden un grupo 3 $\alpha$ -hidroxi, un cuerpo de esteroides de tipo 5 $\alpha$  o 5 $\beta$  pregnano, y una cetona en la posición 20. Ejemplos de tales esteroides se dan en la Tabla 1:

Tabla 1. Nomenclatura del grupo pregnanolona

IUPAC - nomenclatura	Número CAS
3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona	516-54-1
3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona	128-20-1
3 $\alpha$ ,21-dihidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona	567-02-2
3 $\alpha$ ,21-dihidroxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona	567-03-3
3 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-5 $\beta$ -pregnan-20-ona	53-02-1
3 $\alpha$ -11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona	302-91-0
3 $\alpha$ -17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona	547-77-3
3 $\alpha$ -17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-5 $\beta$ -pregnan-11,20-diona	53-05-4

25 Según el mejor conocimiento de los inventores, todos los compuestos descritos como novedosos en la descripción y ejemplos no se habían desvelado previamente. Se habían desvelado, sin embargo, otros esteroides para el tratamiento del SNC, por ejemplo, en los siguientes documentos:

30 El documento US 5.232.917 (Bolger et al.) y los documentos US 5.925.630; 5.939.545; 6.143.736; 6.277.838 (Upasani et al.) desvelan varios 3 $\alpha$ -hidroxi-esteroides y algunos 3 $\beta$ -esteroides. Estas patentes se refieren a la modulación agonista del receptor de GABA-A. En otras palabras, las patentes se centran en los 3 $\alpha$ -hidroxi-esteroides y su efecto de tipo benzodiazepina. Todos los esteroides que son moduladores del receptor de GABA-A tienen la característica común de una estructura 3 $\alpha$ -hidroxi.

35 El documento WO 99/45931 (Backstrom y Wang) desvela el efecto antagonista de un esteroide, concretamente de la 3 $\beta$ -OH-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona, pero no dice nada acerca de los esteroides descritos en la presente solicitud.

40 El documento WO 03/059357 (Backstrom et al.) desvela varios 3-beta-hidroxi-esteroides y su efecto antagonista sobre el receptor de GABA-A, pero no dice nada acerca de los esteroides descritos en la presente solicitud.

45 Los efectos antagonistas de 3 $\beta$ -OH-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona y otros esteroides de 3 $\beta$ -OH-5 $\alpha$ / $\beta$ -pregnano se desvelan en Wang et al. (Wang M.D., Bäckström T. y Landgren S. (2000) The inhibitory effects of allopregnanolone and pregnanolone on the population spike, evoked in the rat hippocampal CA1 stratum pyramidale in vitro, can be blocked selectively by epiallo-pregnanolone, Acta Physiol Scand 169, 333-341 y Wang M, He Y, Eisenman LN, Fields C, Zeng CM, Mathews J et al., 3 $\beta$ -hydroxypregnane steroids are pregnenolone sulfate-like GABA(A) receptor antagonists, J Neurosci 2002;22(9):3366-75). En esos artículos se describe el efecto antagonista dependiente de la dosis de los esteroides 3 $\beta$ -OH-5 $\alpha$ / $\beta$ -pregnano y esteroides sulfatados. Sin embargo, no se mencionan los compuestos de la presente invención.

50 La presente invención se refiere al campo de la química médica y está prevista para producir compuestos y composiciones útiles para la modulación de la excitabilidad del cerebro de mamífero mediante el complejo del receptor del ácido gamma-aminobutírico-ionóforo de cloruro (GABA<sub>A</sub>-R) y otros sistemas neurotransmisores que están correlacionados, directa o indirectamente, con el complejo GABA<sub>A</sub>-R. Se ha mostrado que una variedad de moléculas esteroideas son eficaces en la modulación y estimulación de la señalización de GABA, presentando una variedad de efectos fisiológicos. Los esteroides que comprenden los componentes 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ / $\beta$ -pregnan-20-ona han mostrado ser potenciadores específicos del receptor de GABA-A {ácido gamma-aminobutírico (A)}. Debido a estas propiedades, estos esteroides del estrés y el sexo que se producen naturalmente tienen también efectos

adversos y producen ciertos trastornos. Los efectos adversos de los esteroides de 3 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-20-ona son la base de los efectos negativos sobre el SNC inducidos por estos esteroides. Ejemplos de los compuestos adversos son los esteroides de 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ / $\beta$ -pregnanolona enumerados en la Tabla 1. Algunos de estos esteroides son muy potentes y han mostrado tener, por ejemplo, capacidad para inducir anestesia a una dosis farmacológica alta. El documento WO 94/27608A1 desvela compuestos esteroideos que son agonistas directos sobre el receptor de GABA<sub>A</sub>.

Como los esteroides de 3 $\alpha$ -hidroxi-pregnanolona se producen de forma endógena y son metabolitos de las hormonas esteroideas esenciales para la vida, su producción no puede interrumpirse fácilmente. Estos esteroides se producen en altas cantidades durante varios días a semanas durante el estrés agudo y crónico, la fase lútea del ciclo menstrual y durante el embarazo. También se producen en el cerebro. Por tanto, se necesitan bloqueantes específicos como terapia.

Se había demostrado anteriormente que ciertos esteroides de 3 $\beta$ -hidroxi-pregnanolona podían bloquear el efecto negativo en el cerebro de los esteroides aversivos del estrés y el sexo. Un problema con los compuestos anteriormente descubiertos es que son fácilmente metabolizados en el cuerpo en la posición 3 crítica y que son difíciles de disolver en solución acuosa.

El mecanismo directo en el sitio del receptor no se ha elucidado todavía completamente debido a la complejidad estructural del complejo GABA<sub>A</sub>-R. La familia del receptor de GABA incluye varias composiciones de subunidad, de las cuales algunas son conocidas por estar relacionadas con funciones y trastornos específicos del SNC. Un objetivo de la presente invención es, por tanto, encontrar nuevos compuestos que sean útiles en el tratamiento de las anomalías en la excitabilidad de los receptores de GABA u otros neurotransmisores relacionados con los receptores de GABA de una manera que puede ser general o específica para algunas composiciones y funciones de subunidad. Los trastornos que se producen por la acción de 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -esteroides producidos endógenamente o 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -esteroides sobre el receptor de GABA-A están bien caracterizados y comprendidos. Se sabe también que los 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ / $\beta$ -esteroides pueden inducir tolerancia hacia sí mismos y otras sustancias similares después de exposición, y que se producen efectos de abstinencia al retirar los 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ / $\beta$ -esteroides. Esto se elucidará adicionalmente en lo sucesivo:

#### Enfermedades producidas por esteroides de 3 $\alpha$ -hidroxi-pregna(e)no

##### *a) Acción directa*

Se establece que los 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ / $\beta$ -esteroides pueden producir directamente la inhibición de funciones del SNC. Ejemplos de trastornos y síntomas producidos por la acción directa de 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ / $\beta$ -esteroides son trastorno disfórico premenstrual, síndrome premenstrual, demencia, enfermedad de Alzheimer, sedación, cansancio, síndrome de fatiga crónica, trastornos de la memoria, trastornos conductuales, trastornos de la función motora, fracturas, torpeza, aumento del apetito y antojos de comida, obesidad, humor negativo como tensión, irritabilidad, depresión, disminución de la audición y de la agudeza visual, empeoramiento de la epilepsia de petit mal, síndrome del quemado.

##### *b) Tolerancia*

La exposición continua y prolongada a 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ / $\beta$ -esteroides produce un funcionamiento incorrecto del sistema del receptor de GABA-A. Se desarrolla una tolerancia y esta tolerancia es la etapa inicial en un proceso que conduce en última instancia a sensibilidad al estrés, dificultades de concentración y pérdida del control de impulsos y depresión. Se ha encontrado que la acción de 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ / $\beta$ -esteroides es un factor que refuerza la dependencia al fármaco. Esto ha sido el centro de una amplia investigación.

##### *c) Abstinencia*

Una exposición continua pero más corta a 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ / $\beta$ -esteroides produce un efecto de abstinencia cuando finaliza la exposición. Este fenómeno se produce, es decir, durante la menstruación, cuando se interrumpe la producción de 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ / $\beta$ -esteroides por el cuerpo lúteo del ovario. Este fenómeno de abstinencia también se produce tras el parto (posparto) cuando se interrumpe la producción de 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ / $\beta$ -esteroides por la placenta. Se notifica también el mismo fenómeno cuando finaliza un periodo de estrés. Como respuesta al estrés, las glándulas suprarrenales han producido 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ / $\beta$ -esteroides. Cuando se interrumpe esta producción, pueden producirse síntomas de abstinencia. Ejemplos de afecciones que están influidas por este fenómeno de retirada / abstinencia son epilepsia parcial, donde el paciente tiene un centro epiléptico en la corteza cerebral donde se produce un empeoramiento en el periodo de abstinencia durante la menstruación. Este fenómeno se denomina "epilepsia catamenial". Otros ejemplos son migrañas relacionadas con la menstruación y migrañas relacionadas con el estrés, cambios en el estado de ánimo posparto y dolores de cabeza de fin de semana. La abstinencia es un signo de una tolerancia desarrollada anteriormente.

En vista de lo anterior, es evidente que los esteroides son importantes candidatos a fármacos. Los esteroides que se producen naturalmente están sujetos, sin embargo, a un intenso metabolismo y, por tanto, normalmente no son adecuados para administración por vía oral. También en otras vías de administración el metabolismo es elevado y hace imposible usar los compuestos como medicación y tratamientos ya que las partes activas de los compuestos se destruyen en primer lugar por el metabolismo.

Un segundo problema con los compuestos esteroides es que son difíciles de solubilizar en soluciones acuosas y, por tanto, son difíciles de administrar *in vivo*.

Estos y otros problemas se resuelven mediante los compuestos según la presente invención.

#### Sumario de la invención

Los presentes inventores han sintetizado nuevos compuestos que están protegidos frente al metabolismo en la posición 3 del esteroide. Sorprendentemente, estos compuestos también tienen elevada solubilidad en agua debido a sus características estructurales modificadas. Los inventores no pretenden quedar ligados a teoría alguna, pero se supone que las propiedades ventajosas de los compuestos novedosos son debidas a la presencia de un doble enlace en el núcleo del esteroide, y la sustitución de un grupo ceto con un grupo oxima en las posiciones 20, 21 o 17, respectivamente, en los armazones mencionados de las series de pregnano, pregneno, androstano y androsteno.

En resumen, se sabe que los 3 $\alpha$ -hidroxi-delta-4-5,5 $\alpha$ / $\beta$ -esteroides producen trastornos en el SNC a través de los tres posibles mecanismos mencionados anteriormente: a) acción directa, b) inducción de tolerancia, y c) efecto de abstinencia. Los compuestos que se han puesto a disposición mediante las realizaciones de la presente invención pertenecen a las series de pregnano, pregneno, androstano, androsteno, con la adición de funcionalidades adecuadas. Los compuestos pueden usarse solos o como profármacos y/o en combinación con formulaciones y otras composiciones a fin de potenciar y modular los efectos sobre el SNC. Las composiciones dentro del alcance de la presente invención incluyen todas las composiciones en las que estén contenidos los compuestos de la presente invención en una cantidad que sea eficaz para conseguir los fines previstos.

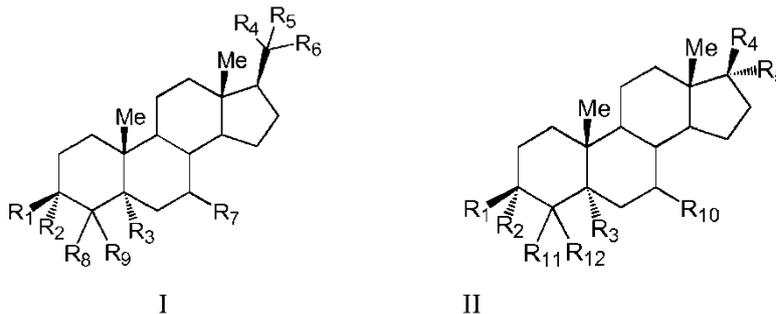
Según el mejor conocimiento de los presentes inventores, esta es la primera vez que se desvelan compuestos esteroides con elevada resistencia frente al metabolismo y elevada solubilidad en agua. Además, se sugieren estas sustancias para la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento de muchos trastornos del SNC específicos relacionados con esteroides o inducidos por esteroides y para su uso en métodos de tratamiento, según las reivindicaciones adjuntas que se incorporan en el presente documento por referencia.

#### Descripción detallada de la invención

La divulgación se refiere a compuestos, con protección frente al metabolismo y con elevada solubilidad en agua, y a métodos de producción de tales compuestos con efectos antagonistas y bloqueantes de los trastornos del SNC inducidos por esteroides de 3 $\alpha$ -hidroxi-pregna(e)no. La presente invención se basa en el descubrimiento de que los esteroides representados por las fórmulas I o II tienen efecto como moduladores de la señalización del receptor de GABA como agonistas, antagonistas o agonistas inversos.

Los inventores han mostrado que la presencia de un resto de alcohol terciario en la posición 3 prolonga la semivida de un compuesto esteroideo en el cuerpo mediante la prevención de las oxidaciones metabólicas o la degradación en el cuerpo. La presencia de un grupo aceptor/donante de enlaces de hidrógeno unido al anillo D de una molécula esteroidea influye en la capacidad del esteroide para modular la señalización del receptor de GABA.

La presente divulgación se refiere a esteroides novedosos representados por las fórmulas I o II, y derivados, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en las que

R<sub>1</sub> se elige entre un etinilo, etenilo, etilo, u otros grupos alquilo saturados o insaturados; hidroxilo, en su forma libre o combinado con restos de ácido carboxílico, azúcares, grupos alquilo para formar ésteres o éter o compuestos glucosilados; flúor u otros halógenos; un protón;

R<sub>2</sub> se elige entre un etinilo, etenilo, etilo, u otros grupos alquilo saturados o insaturados; hidroxilo, en su forma libre o combinado con restos de ácido carboxílico, azúcares, grupos alquilo para formar ésteres o éter o compuestos glucosilados; flúor u otros halógenos; un protón;

R<sub>3</sub> es 5 $\alpha$ - o 5 $\beta$ -H

R<sub>4</sub> es un nitro, hidroxilo, libre o unido con un éster, éter, azúcar; y

R<sub>5</sub> es un protón.

Según una realización de la divulgación, los compuestos son esteroides representados por las fórmulas I o II anteriores, y derivados, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> es = O o N como oxima =NOH, o un homo- o heterociclo;

R<sub>6</sub> es un grupo metilo, alquilo o --CH<sub>2</sub>OR donde R es H, un resto de ácido carboxílico, un grupo alquilo o un azúcar; -CH<sub>2</sub>X en la que X es flúor u otro halógeno;

R<sub>7</sub>, R<sub>10</sub> es OH, CH<sub>3</sub> o H en la posición siete.

R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> o R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> representan dos grupos Me, o Me y H, respectivamente, o dos -H. Según una realización, R<sub>7</sub>, R<sub>10</sub> es OH o CH<sub>3</sub> en la posición siete.

Según una realización de la divulgación los compuestos son esteroides representados por la fórmula I anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sub>1</sub> es un grupo etinilo; hidroxilo, en su forma libre o combinado con restos de ácido carboxílico; flúor; o un protón; R<sub>2</sub> es un grupo etinilo; hidroxilo, en su forma libre o combinado con restos de ácido carboxílico; flúor; o un protón; R<sub>3</sub> es 5 $\alpha$ - o 5 $\beta$ -H; R<sub>4</sub> es hidroxilo y R<sub>5</sub> un protón, o R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> juntos es O o N como oxima =NOH; R<sub>6</sub> es un grupo metilo; R<sub>7</sub> es H; y R<sub>8</sub> = R<sub>9</sub> = metilo o H.

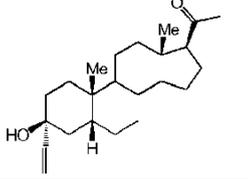
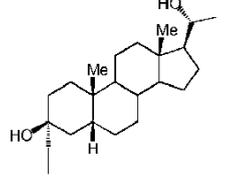
Según una realización de la divulgación, los compuestos son esteroides representados por la fórmula II anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sub>1</sub> es un grupo etinilo o hidroxilo; R<sub>2</sub> es un grupo etinilo o hidroxilo; R<sub>3</sub> es 5 $\alpha$ - o 5 $\beta$ -H; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos es O o N como oxima =NOH; R<sub>10</sub> es H; y R<sub>11</sub> = R<sub>12</sub> = H.

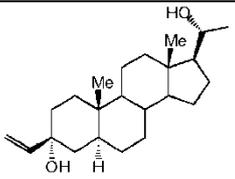
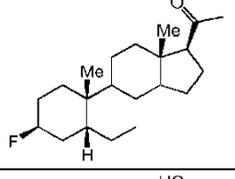
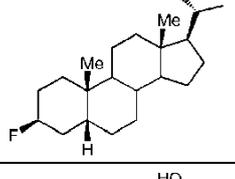
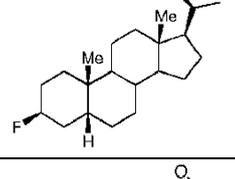
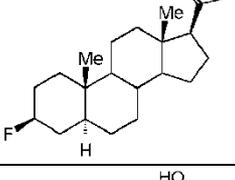
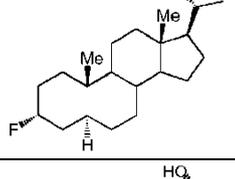
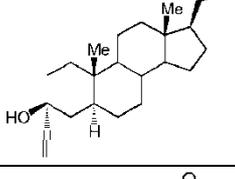
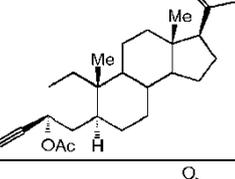
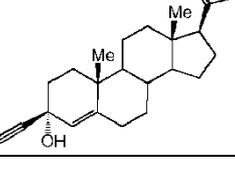
Según una realización, una insaturación puede estar presente entre C4-C5 o C5-C6 o en otras posiciones en la molécula. R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> o R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> representan dos grupos Me, o Me y H, respectivamente, o dos -H, o si dicha insaturación es entre C4-C5, entonces uno de R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> o R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, respectivamente, es Me- o H mientras que el otro está ausente. Según un aspecto de esta realización, los compuestos son esteroides representados por la fórmula I anterior, en la que R<sub>1</sub> es un grupo etinilo o hidroxilo; R<sub>2</sub> es un grupo etinilo o hidroxilo; R<sub>3</sub> está ausente; R<sub>4</sub> es hidroxilo; R<sub>5</sub> un protón; o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos es =O o N como oxima =NOH; R<sub>6</sub> es un grupo metilo; R<sub>7</sub> es H; y R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub> es metilo o H; y R<sub>9</sub>, R<sub>12</sub> es metilo, H, o, si dicha insaturación está entre C4-C5, ausente.

Los compuestos de fórmula I y II pueden existir como isómeros ópticos; por consiguiente, la invención incluye todos los isómeros individuales que pueden separarse mediante técnicas cromatográficas comunes, además de otros métodos de separación conocidos por los expertos en la materia.

Las Tablas 2 y 3 muestran ejemplos de la estructura de una serie de compuestos según la divulgación en los que la posición 3-hidroxi de la estructura de los esteroides pregnano, pregneno, androstano o androsteno está protegida frente al metabolismo en la posición 3 con una estructura de etinilo, etenilo o acetato añadida a la molécula del esteroide o al grupo hidroxilo sustituido con un átomo de flúor.

Tabla 2: Nuevos compuestos con protección del metabolismo basados en la fórmula I

UC2005		3 $\alpha$ -etinilo, 3 $\beta$ -hidroxilo, 5 $\beta$ -pregnan-20-ona
UC2007		3 $\alpha$ -etinilo, 5 $\beta$ -pregnan-3 $\beta$ ,20(R)-diol

UC2009		3β-etenilo, 5α-pregnan-3α,20(R)-diol
UC2012		3β-flúor, 5β-pregnan-20-ona
UC2013		3β-flúor, 5β-pregnan-20-(R)-ol
UC2014		3β-flúor, 5β-pregnan-20-(S)-ol
UC2016		3β-flúor, 5α-pregnan-20-ona
UC2017		3α-flúor, 5α-pregnan-20-(R)-ol
UC2018		3α-etinilo, 5α-pregnan-3β,20(R)-diol
UC2019		3β-etinilo, 3α-acetilo, 5α-pregnan-20-ona
UC2024		3β-etinilo, 3α-hidroxilo, Δ4-pregnen-20-ona

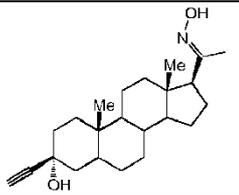
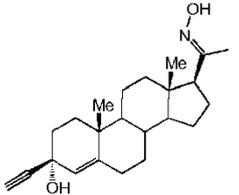
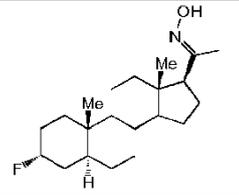
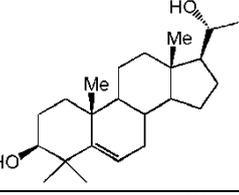
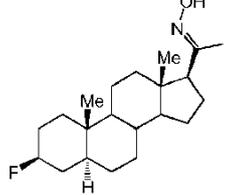
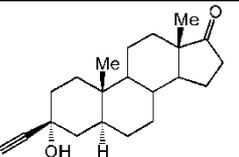
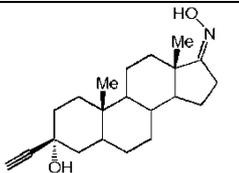
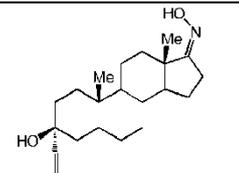
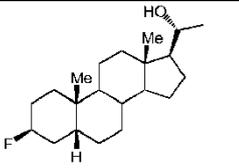
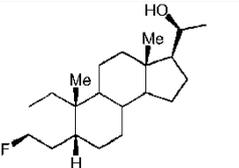
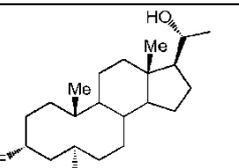
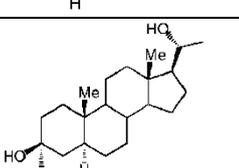
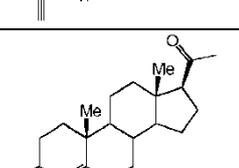
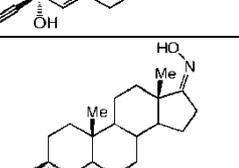
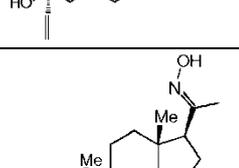
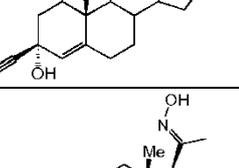
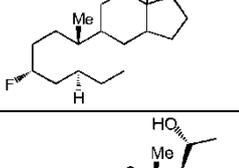
UC2026		3β-etinilo, 3α-hidroxiilo, 5α-pregnan-20-ona oxima
UC2029		3β-etinilo, 3α-hidroxiilo, Δ4-pregnen-20-ona oxima
UC2030		3α-flúor, 5α-pregnan-20-ona oxima
UC2032		3-dimetilo, Δ5-pregnen-3β,20(R)-diol
UC2034		3β-flúor, 5α-pregnan-20-ona oxima

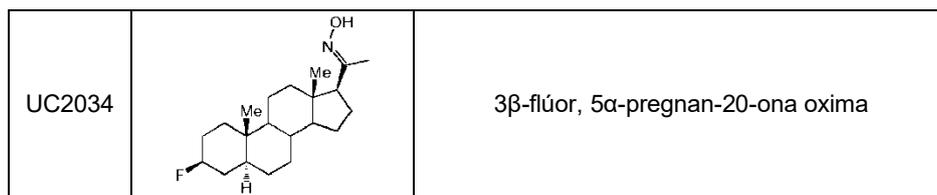
Tabla 3: Nuevos compuestos con protección del metabolismo basados en la fórmula II

UC2021		3β-etinilo, 3α-hidroxiilo, androstan-17-ona
UC2025		3β-etinilo, 3α-hidroxiilo, androstan-17-ona oxima
UC2027		3α-etinilo, 3β-hidroxiilo, androstan-17-ona oxima

5 En la Tabla 4 se muestran ejemplos de estructuras de una serie de compuestos donde la solubilidad en agua está aumentada con respecto al compuesto saturado en 5 (UC2024) y donde la solubilidad en agua aumenta añadiendo un grupo oxima con respecto a un grupo ceto o grupo hidroxi sencillo (UC2027, UC2029).

Tabla 4. Ejemplos de nuevos compuestos con elevada solubilidad en agua

UC2013		3β-flúor, 5β-pregnan-20-(R)-ol
UC2014		3β-flúor, 5β-pregnan-20-(S)-ol
UC2017		3α-flúor, 5α-pregnan-20-(R)-ol
UC2018		3α-etinilo, 5α-pregnan-3β,20(R)-diol
UC2024		3β-etinilo, 3α-hidroxilo, Δ4-pregnen-20 -ona
UC2027		3α-etinilo, 3β-hidroxilo, androstan-17-oxima
UC2029		3β-etinilo, 3α-hidroxilo, Δ4-pregnen-20-oxima
UC2030		3α-flúor, 5α-pregnan-20-oxima
UC2032		3-dimetilo, Δ5-pregnen-3β,20(R)-diol



Tiempos de retención de HPLC [min] para los compuestos según la invención

Condiciones de HPLC:

5 Sistema de HPLC (Waters) Columna Symmetry® C<sub>18</sub> 3,5 μm 4,6 × 75 mm (Waters); T: 45 °C; caudal 1,0 ml/min; condiciones isocráticas del eluyente 40:60 v/v de H<sub>2</sub>O:MeOH. Volumen de inyección: 100 μl.

10 Los disolventes usados para el eluyente son de calidad para HPLC, agua filtrada a través de un aparato Millipore; todos los disolventes se filtraron a través de un filtro Millipore de 0,45 μm y se desgasificaron mediante una corriente de N<sub>2</sub> antes de su uso.

15 Como los análisis se llevan a cabo en fase inversa, los tiempos de retención más cortos se corresponden con mayor hidrofilia.

Tabla 5

Sustancias de referencia:	tiempo de retención [min]
3β-5β-pregnan-20-ona hidroxí	24,4
3β-5α-pregnan-20-ona hidroxí	30,0

Tabla 6

Compuestos inventivos:	tiempo de retención [min]
UC 2021	7,8
UC 2024	14,0
UC 2025	13,9
UC 2026	16,9

20 Como se observa anteriormente en las Tablas 5 y 6, los tiempos de retención para los compuestos inventivos son más cortos que para los compuestos de referencia, indicando que el primero tiene mayor hidrofilia que el último.

25 La síntesis, la separación y la identificación de los compuestos de la presente divulgación puede realizarse usando etapas del método conocidas como tales por los expertos en la materia.

30 Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que la reacción del reactivo de Grignard de etinilo con los esteroides de 3, 20/17-dicetona es, en la mayoría de los casos, selectiva para la posición 3 y no se requiere protección/desprotección para la otra funcionalidad cetona. Se forman los dos isómeros α y β, que pueden separarse mediante métodos cromatográficos y recristalización.

35 Los materiales de partida para los compuestos descritos en la presente invención son los esteroides correspondientes con un sustituyente de 3-hidroxilo y un grupo ceto en las posiciones 20 o 17. Pueden convertirse en las dionas respectivas por oxidación con el reactivo IBX. La reacción avanza de forma suave y con conversión completa. Pueden emplearse otros esteroides adecuados como material de partida, si se requiere.

Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, agua, THF, éter dietílico, diclorometano u otros disolventes o mezcla de disolventes que un experto en la materia puede reconocer como adecuados.

40 Los reactantes se eligen con el fin de evitar, cuando sea posible, el uso de reactantes, tales como metales pesados, que sean tóxicos incluso en trazas o sean difíciles de ser completamente eliminados en el procedimiento de procesamiento.

45 Las reacciones que implican aire o reactivos o productos sensibles a la humedad se llevan a cabo en atmósfera inerte, tal como gas nitrógeno o argón, en presencia de disolventes secos. Se secan éter dietílico y tetrahidrofurano sobre Na en presencia de benzofenona. Se usaron jeringuillas purgadas con gas inerte para la transferencia de reactivos y disolventes secos. Se determinaron condiciones de reacción optimizadas, tales como tiempo y temperatura, monitorizando la formación de productos y la pérdida del material de partida usando una técnica cromatográfica adecuada tal como CCF o CG/EM.

50

Se llevan a cabo purificaciones usando técnicas cromatográficas tales como cromatografía ultrarrápida en gel de sílice o cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (HPLC) usando un aparato de HPLC. Los expertos en la materia pueden reconocer que pueden emplearse métodos de purificación alternativos, y que técnicas cromatográficas de laboratorio pueden adaptarse a escala industrial usando columnas cromatográficas para preparaciones escaladas.

La identificación de los productos se lleva a cabo usando técnicas analíticas adecuadas tales como RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, espectrometría de masas, espectroscopia de IR y cualquier otro ensayo que un experto en la materia reconocería como adecuado para la identificación estructural y la determinación de la pureza de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos según la invención tienen, entre otras cosas, la ventaja de estar tanto protegidos frente al metabolismo como de ser más fácilmente solubles en agua. El método de síntesis tiene la ventaja de consistir en etapas conocidas como tales, y es comparativamente fácil - una vez desvelado - de usar.

Se proporcionan los siguientes ejemplos de esteroides en la presente invención. Los ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, de los métodos y composiciones de la presente divulgación. Un experto en la materia reconocerá que pueden usarse reactivos, disolventes, condiciones y parámetros similares en las reacciones, dependiendo del sustrato. Los datos de RMN se registraron usando un espectrómetro Bruker de 400 MHz.

### Ejemplos

Ejemplos basados en la fórmula I

#### Ejemplo de referencia 1: UC2016 - 3B-flúor, 5α-pregnan-20-ona

Se disolvió 3α-OH 5α-pregnan-20-ona (3 mmoles) en 20 ml de diclorometano seco bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió lentamente gota a gota DAST (700 mg, 4,33 mmoles) a temperatura ambiente (ta) y la solución amarillenta resultante se dejó con agitación a ta durante 1 h. La reacción se siguió por CCF. La solución se inactivó por la adición lenta de una solución al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (60 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando un aceite amarillento que se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (pentano : acetato de etilo 9 : 1). Los productos son, en el orden: eliminación de H<sub>2</sub>O en las posiciones 2,3 (rendimiento: 67 %); fluoración en 3-OH con inversión de la configuración 30 % (UC2016); fluoración en 3-OH con retención de la configuración (3 % - trazas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>): δ 4,57-4,37 (dm, 1H); 2,51 (t, 1H); 2,12 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,02-1,99 (m, 2H); 0,83 (s, 3H); 0,67 (m, 1H); 0,61 (s, 3H).

#### Ejemplo 2: UC2018 - 3α-etinilo, 5α-pregnan-3β,20(R)-diol

Se disolvió 3α-etinilo, 3β-hidroxi, 5α-pregnan-20-ona (0,3 mmoles) en una solución de 2 ml de diclorometano y 5 ml de MeOH a ta, en un matraz con salida al aire. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (2,1 equiv.) en una porción y la suspensión se dejó con agitación durante 3 h a ta. La solución incolora se evaporó a vacío, dando un residuo blanco que se extrajo con 20 + 20 ml de H<sub>2</sub>O éter dietílico. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de diclorometano: éter dietílico 1:1, las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y los disolventes se eliminaron a vacío. El sólido blanco se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (1:4 de éter dietílico : diclorometano), rendimiento global cuantitativo. El producto con configuración (R) a 20 °C es el producto principal (90 %), como se ha determinado por mediciones de RMN. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>): δ 3,72 (m, 1H); 2,41 (s, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,86 (2m, 2H); 1,12 (d, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,74 (s, 3H).

#### Ejemplo de referencia 3: UC2019 - 3β-etinilo, 5α-pregnan-20-ona 3α-acetato

Se disolvieron 3β-etinilo, 3α-hidroxi, 5α-pregnan-20-ona (0,25 mmoles) y piridina (2 equiv.) en diclorometano seco, seguido de la adición gota a gota de anhídrido acético (4 equiv.) a ta bajo una atmósfera de nitrógeno.

La mezcla se dejó con agitación a 40 °C durante tres días. La mezcla oscura se inactivó mediante la adición de 50 ml de HCl al 10 %, luego se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 30 ml) hasta pH = 7. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo amarillento se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (1:4 de éter dietílico: diclorometano) proporcionando el éster con un rendimiento del 87 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>): δ 2,60 (s, 1H); 2,51 (t, 1H); 2,45 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,60 (s, 3H).

#### Ejemplo de referencia 4: UC2024 - 3β-etinilo, 3α-hidroxi, Δ<sup>4</sup>-pregnen-20-ona

Se disolvió progesterona (1 mmol) en 25 ml de THF seco a ta bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota bromuro de etinilmagnesio (1,1 equiv.) a ta con agitación y la solución se dejó con agitación durante la noche a ta bajo nitrógeno.

La solución amarillenta se inactivó entonces con  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$  saturado y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas recogidas se evaporaron a presión reducida, el aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano, se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La solución se redujo a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (1:4 de éter dietílico : diclorometano), rendimiento típico 30 %.

5 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ ):  $\delta$  5,32 (s, 1H); 2,51 (m, 2H); 2,14 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 0,64 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 5: UC2026 -  $3\beta$ -etinilo,  $3\alpha$ -hidroxilo,  $5\alpha$ -pregnan-20-ona oxima  $3\beta$ -etinilo,  $3\alpha$ -hidroxilo,  $5\alpha$ -pregnan-20-ona

10 Se disolvió 3,20- $5\alpha$ -pregnandiona (1,580 g, 5,0 mmoles) en 50 ml de THF seco a ta bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota bromuro de etinilmagnesio (1,1 equiv.) a ta con agitación y la solución se dejó con agitación durante la noche a ta bajo flujo de nitrógeno. La solución amarillenta se inactivó entonces con  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$  saturado y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas recogidas se evaporaron a presión reducida, el aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano, se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La solución se redujo a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (1:4 de éter dietílico : diclorometano), rendimiento típico 72 %. Las posibles trazas de subproductos pueden eliminarse por recristalización adicional en éter dietílico.

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ ):  $\delta$  2,51 (t, 1H); 2,47 (s, 3H); 2,14 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 0,81(s, 1H); 0,60 (s, 3H).

20  $3\alpha$ -etinilo,  $3\beta$ -hidroxilo,  $5\alpha$ -pregnan-20-ona

Se obtuvo como subproducto de la reacción anteriormente descrita y se separó por cromatografía ultrarrápida en sílice. Rendimiento típico 13 %.

25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ ):  $\delta$  2,52 (t, 1H); 2,43 (s, 1H); 2,11 (s, 3H); 0,80 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

25  $3\beta$ -etinilo,  $3\alpha$ -hidroxilo,  $5\alpha$ -pregnan-20-ona oxima

30 Se disuelve  $3\beta$ -etinilo,  $3\alpha$ -hidroxilo,  $5\alpha$ -pregnan-20-ona (10 mmoles) en 5 ml de diclorometano y 50 ml de etanol a ta y atmósfera de aire, en un matraz redondo de 250 ml. Se disuelven 4 equiv. de clorhidrato de  $\text{NH}_2\text{OH}$  y 4 equiv. de acetato sódico en 5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y luego se añaden a la solución de esteroide. Se añaden 20 ml de etanol y la mezcla se pone a reflujo durante la noche. La mezcla se enfría entonces y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo blanco se trata entonces con 50 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y 50 ml de diclorometano, la fase acuosa se extrae con 3 x 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se secan entonces sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo final se purifica por cromatografía ultrarrápida en sílice, diclorometano : éter dietílico 4:1, rendimiento típico 95-100 %.

35 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ ):  $\delta$  2,47 (s, 1H); 2,22 (t, 1H); 2,05 (m, 1H); 1,88 (s, 3H); 1,86 (m, 1H); 0,81 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 6: UC2029 -  $3\beta$ -etinilo,  $3\alpha$ -hidroxilo,  $\Delta 4$ -pregnen-20-ona oxima

40 Se disuelve  $3\beta$ -etinilo,  $3\alpha$ -hidroxilo,  $\Delta 4$ -pregnen-20-ona (10 mmoles) en 5 ml de diclorometano y 50 ml de etanol a ta y atmósfera de aire, en un matraz redondo de 250 ml. Se disuelven 4 equiv. de clorhidrato de  $\text{NH}_2\text{OH}$  y 4 equiv. de acetato sódico en 5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y luego se añaden a la solución de esteroide. Se añaden 20 ml de etanol y la mezcla se pone a reflujo durante la noche. La mezcla se enfría entonces y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo blanco se trata entonces con 50 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y 50 ml de diclorometano, la fase acuosa se extrae con 3 x 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se secan entonces sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo final se purifica por cromatografía ultrarrápida en sílice, diclorometano : éter dietílico 4:1, rendimiento típico 85 %.

50 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ ):  $\delta$  5,32 (s, 1H); 2,51 (s, 1H); 2,19 (m, 2H); 2,06 (m, 1H); 1,88 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 0,65 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 7: UC2030 -  $3\alpha$ -flúor,  $5\alpha$ -pregnan-20-ona oxima  $3\alpha$ -flúor,  $5\alpha$ -pregnan-20-ona

55 Se disolvió  $3\alpha$ -OH  $5\alpha$ -pregnan-20-ona (3 mmoles) en 20 ml de diclorometano seco bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se añadió lentamente gota a gota DAST (700 mg, 4,33 mmoles) a  $-78^\circ\text{C}$  y la solución amarillenta resultante se dejó con agitación a ta durante 1 h. La reacción se siguió por CCF. La solución se inactivó por la adición cuidadosa de una solución al 5 % de  $\text{NaHCO}_3$  (60 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando un aceite amarillento que se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (pentano : acetato de etilo 9 : 1). Los productos son, en el orden: eliminación de  $\text{H}_2\text{O}$  en las posiciones 2,3 (rendimiento: 67 %); fluoración en 3-OH con inversión de la configuración 30 %; fluoración en 3-OH con retención de la configuración (3 % - trazas).

60 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ ):  $\delta$  4,87-4,75 (d, 1H); 2,53 (t, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,00 (m, 1H); 0,95 (m, 1H); 0,80 (m, 1H); 0,78 (s, 3H); 0,60 (s, 3H).

65

3 $\alpha$ -flúor, 5 $\alpha$ -pregnan-20-ona oxima

Se disuelve 3 $\alpha$ -flúor, 5 $\alpha$ -pregnan-20-ona (10 mmoles) en 5 ml de diclorometano y 50 ml de etanol a ta y atmósfera de aire, en un matraz redondo de 250 ml. Se disuelven 4 equiv. de clorhidrato de NH<sub>2</sub>OH y 4 equiv. de acetato sódico en 5 ml de H<sub>2</sub>O y luego se añaden a la solución de esteroide. Se añaden 20 ml de etanol y la mezcla se pone a reflujo durante la noche. La mezcla se enfría entonces y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo blanco se trata entonces con 50 ml de H<sub>2</sub>O y 50 ml de diclorometano, la fase acuosa se extrae con 3 x 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se secan entonces sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo final se purifica por cromatografía ultrarrápida en sílice (diclorometano : éter dietílico 4:1). Rendimiento cuantitativo.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>):  $\delta$  4,90-4,78 (d, 1H); 2,26 (t, 1H); 2,10 (m, 1H); 1,90 (s, 3H); 0,98 (m, 1H); 0,82 (s, 3H); 0,65 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 8: UC2034 - 3 $\beta$ -flúor, 5 $\alpha$ -pregnan-20-ona oxima

Se obtuvo usando el mismo protocolo sintético que el Ejemplo 7 para UC2030 a partir del isómero de 3 $\beta$ -flúor, 5 $\alpha$ -pregnan-20-ona correspondiente.

Ejemplo de referencia 9: UC2032 - 3-dimetilo,  $\Delta$ 5-pregnen-3 $\beta$ ,20(R)-diol 3-dimetilo,  $\Delta$ 5-pregnen-3,20-diona

Se disuelven 525 mg de progesterona en 10 ml de tolueno seco a ta. Se añaden gota a gota 3,4 ml (2 equiv.) de una solución 1,0 M de t-butilato de sodio en tolueno seco a la solución de progesterona, con agitación y atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución amarillenta se deja con agitación 20 min. Entonces se añaden gota a gota 2 equiv. de MeI a la mezcla, que se agita durante la noche a ta bajo N<sub>2</sub>.

La mezcla se inactiva con 10 ml de agua y 10 ml de diclorometano, la fase acuosa se extrae con 2 x 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se recogen, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se elimina a vacío dando un residuo amarillento, que se purifica por cromatografía ultrarrápida en sílice (1:4 de éter dietílico : diclorometano). Se realiza una purificación adicional de la fracción deseada por cromatografía ultrarrápida en sílice (1:9 de acetato de etilo : pentano). Rendimiento: 25 %.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>):  $\delta$  5,56 (m, 1H); 2,54 (m, 3H); 2,13 (s, 3H); 1,23 (s, 6H); 0,86 (s, 3H); 0,64 (s, 3H).

3-dimetilo,  $\Delta$ 5-pregnen-3 $\beta$ ,20(R)-diol

Se disuelven 91 mg de 3-dimetilo,  $\Delta$ 5-pregnen-3,20-diona en 3,0 ml de diclorometano y 15 ml de MeOH a ta, en un matraz con salida al aire. Se añade NaBH<sub>4</sub> (2,1 equiv.) en una porción y la suspensión se deja con agitación durante 6 h a ta. La solución incolora se evaporó a vacío, dando un residuo blanco que se extrajo con 20 + 20 ml de H<sub>2</sub>O éter dietílico. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de diclorometano: éter dietílico 1:1, las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y los disolventes se eliminaron a vacío. El sólido blanco se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (1:4 de éter dietílico : diclorometano), rendimiento del 95 %.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>):  $\delta$  5,60 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,09-2,13 (m, 2H); 1,18 (s, 6H); 1,21 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 0,80 (s, 3H).

## Ejemplos basados en la fórmula II

Ejemplo 10: UC2021 - 3 $\alpha$ -hidroxilo, androstan-17-ona 3 $\beta$ -etinilo, 3 $\alpha$ -hidroxilo, androstan-17-ona

Se disolvió 3,17-androstandiona (5,0 mmoles) en 50 ml de THF seco a ta bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota bromuro de etinilmagnesio (1,1 equiv.) a ta con agitación y la solución se dejó con agitación durante la noche a ta bajo flujo de nitrógeno.

La solución se inactivó entonces con NH<sub>4</sub>Cl<sub>(ac)</sub> saturado y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas recogidas se evaporaron a presión reducida, el aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se redujo a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (1:4 de éter dietílico : diclorometano), rendimiento típico 65 %. Las posibles trazas de subproductos pueden eliminarse por recristalización adicional en éter dietílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2,47 (s, 1H); 2,42 (m, 1H); 2,10-2,04 (m, 2H); 1,02 (m, 1H); 0,86 (s, 3H); 0,83 (s, 3H).

3 $\beta$ -etinilo, 3 $\alpha$ -hidroxilo, androstan-17-ona

Se obtuvo como subproducto de la reacción anteriormente descrita y se separó por cromatografía HPLC preparativa. Rendimiento típico 8 %.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2,43 (s, 1H); 0,86 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 11: UC2025 - 3 $\beta$ -etinilo, 3 $\alpha$ -hidroxilo, androstan-17-ona oxima

5 Se disuelve 3 $\beta$ -etinilo, 3 $\alpha$ -hidroxilo, androstan-17-ona (10 mmoles) en 5 ml de diclorometano y 50 ml de etanol a ta y atmósfera de aire, en un matraz redondo de 250 ml. Se disuelven 4 equiv. de clorhidrato de NH<sub>2</sub>OH y 4 equiv. de acetato sódico en 5 ml de H<sub>2</sub>O y luego se añaden a la solución de esteroide. Se añaden 20 ml de etanol y la mezcla se pone a reflujo durante la noche. La mezcla se enfría entonces y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo blanco se trata entonces con 50 ml de H<sub>2</sub>O y 50 ml de diclorometano, la fase acuosa se extrae con 3 x 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se secan entonces sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo final se purifica por cromatografía ultrarrápida en sílice, diclorometano : éter dietílico 4:1, rendimiento típico 95-100 % (cuantitativo).  
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2,56-2,41 (m, 2H); 2,48 (s, 1H); 1,87 (m, 2H); 1,00 (m, 1H); 0,80 (m, 1H); 0,90 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 12: UC2027- 3 $\alpha$ -etinilo, 3 $\beta$ -hidroxilo, androstan-17-ona oxima

15 El compuesto del título se obtiene con el mismo procedimiento descrito para UC2025, a partir de la 3 $\beta$ -etinilo, 3 $\alpha$ -hidroxilo, androstan-17-ona correspondiente, que se obtiene como subproducto de la reacción descrita para la síntesis de UC2021.  
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2,51-2,47 (m, 2H); 2,43 (s, 1H); 1,00 (m, 1H); 0,80 (m, 1H); 0,90 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto que es  
3 $\alpha$ -etinilo, 5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ ,20(R)-diol;  
5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Un compuesto según la reivindicación 1 para su uso en el alivio, prevención o tratamiento de un trastorno del SNC.